I. Ueber im Kern durch die Aminogruppe substituierte Adrenalinderivate.

II. Versuche zur Aldehydsynthese nach Stephen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
genehmigt von der
Philosophischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin.

Von

Gerhard Berger
aus Frankfurt a. M.-Höchst.

Tag der mündlichen Prüfung: 10. November 1932.

Tag der Promotion: 1. März 1933

Spezialdruckerei für Dissertationen Dr. Hermann Eschenhagen KG., Ohlau i. Schl.

176

Referenten:

Professor Dr. C. Mannich,

Professor Dr. Schlenk.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533918_0136

Ueber im Kern durch die Aminogruppe substituierte Adrenalinderivate.

THEORETISCHER TEIL.

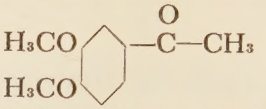
In umfangreichen Arbeiten[1—6]) sind an zahlreichen Beispielen die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirksamkeit in der Adrenalingruppe untersucht worden.

Die zur Zeit herrschende Auffassung ist, daß die für das Zustandekommen einer sympathomimetischen Wirkung optimale Gruppierung ein Benzolkern mit einer Seitenkette von zwei Kohlenstoffatomen ist, von denen das endständige eine Aminogruppe trägt. Eine andere günstige Bedingung ist das Vorhandensein von zwei Phenolgruppen im Kern in der Para- sowie Metastellung. Außerdem wird die Wirkung durch eine Hydroxylgruppe in der Seitenkette an dem nicht endständigen Atom immer verstärkt. Hemmende und erregende Wirkung unterscheiden sich bis zu einem gewissen Grade unabhängig davon, wie ein Wasserstoffatom der Aminogruppe substituiert ist.

Welchen Effekt die Einführung einer Aminogruppe in den Kern auf die sympathomimetische Wirkung solcher Körper hat, ist bis heute unbekannt. Die vorliegende Arbeit, die sich mit der Synthese von Substanzen der Adrenalinreihe beschäftigt, welche am Benzolkern noch eine Aminogruppe enthalten, soll einen Beitrag zum Studium dieser Beziehungen liefern.

[1]) Loewi u. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. *53*, 214 [1905].
[2]) Barger u. Dale, Journ. of Physiol. *41*, 19 [1910/11].
[3]) Löwe, Zeitschr. f. ges. exp. Med., *6*, 335 [1918].
[4]) Gordon u. Alles, Journ. of pharm. and exper. Therap. *32*, 121 [1928].
[5]) Schrezenmeyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. *152*, 216 [1930].
[6]) Bun-ichi-Hasama, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. *153*, 161 [1930].

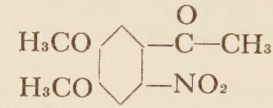
Als Ausgangsmaterial wurde das Acetoveratron



I.

gewählt, es enthält die beiden Hydroxylgruppen in geschützter Form bereits vorgebildet, eine Seitenkette mit 2 C-Atomen ist auch schon in der richtigen Stellung vorhanden.

Der Weg zur Einführung einer kernständigen Aminogruppe war über das von Lawson, Perkin und Robinson[7]) beschriebene o-Nitoacetoveratron



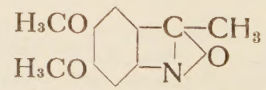
II.

gegeben; für die Einführung der endständigen basischen Gruppe ($-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$) mußten verschiedene Verfahren, je nach der Art des Substituenten, zur Anwendung gebracht werden.

Für die Reihenfolge der vorzunehmenden Reaktionen gab es grundsätzlich zwei Wege: zunächst die Nitrogruppe am Kern in die Aminogruppe überzuführen und dann erst die Seitenkette weiter zu bearbeiten, oder aber: erst die Einführung des Stickstoffs in die Seitenkette zu vollziehen und dann die Nitrogruppe zur Aminogruppe zu reduzieren.

Nach Fertigstellung der Aminoketone sollten die Methoxylgruppen verseift und die entstehenden basischen Phenolketone zu den sekundären Alkoholen reduziert werden.

Lawson, Perkin und Robinson[7]) haben aus Nitroacetoveratron (II) mit Zinnchlorür und Salzsäure eine Substanz erhalten, die sie als 3,4-Dimethoxy-6-amino-acetophenon beschrieben haben. Sie erwies sich aber bei einer näheren Prüfung als 3,4 Dimethoxy-C-methyl-anthranil.

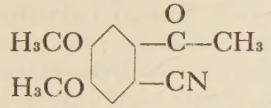


III.

Die mitgeteilten Analysen und die Angaben über ein schwerlösliches salzsaures Salz[7]) sind offenbar unrichtig. Der Irr-

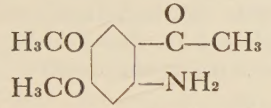
[7]) Lawson, Perkin, Robinson, Journ. Chem. Soc., *125*, 653 [1924].

tum der englischen Forscher ist wohl dadurch bedingt worden, daß die Substanz tatsächlich eine Azofarbstoffreaktion gibt, wobei aber zu bedenken ist, daß nach den Untersuchungen von Bamberger und Elger[8]) auch Anthranile teilweise diazotierbar sind. Auch das in Frage stehende Anthranil läßt sich durch Diazotierung und weitere Behandlung nach Sandmeyer zu mindestens 30% in das 3,4-Dimethoxy-6-acetyl-benzonitril überführen.



IV.

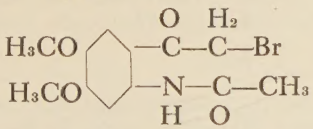
Das wirkliche 3,4-Dimethoxy-6-amino-acetophenon



V.

erhält man leicht aus dem Anthranil (III) oder auch aus dem Nitroacetoveraton (II) durch Reduktion mit Platinoxyd[9]) und Wasserstoff. Zur Sicherheit wurde es durch eine Reihe von Derivaten charakterisiert. Keto- wie Aminfunktionen konnten eindeutig nachgewiesen werden. Interessant erscheint die Tatsache, daß das Amin (V) eine hellgelbe Eigenfarbe hat. Bemerkenswert ist, daß dieselbe Färbung bei dem später zu beschreibenden ω - Amino - 3,4 - dimethoxy - 6 - amino - acetophenon-hydrobromid (XII) und dem ω-Dimethyl-amino-3,4-dimethoxy-6-amino-acetophenon-hydrobromid (XVIIII), die beide eine ähnliche Struktur haben, ebenfalls auftritt.

Die Bromierung des an der Aminogruppe durch Acetylierung geschützten Amins (V) führte zum ω-Brom-3,4-dimethoxy-acetamino-acetophenon.

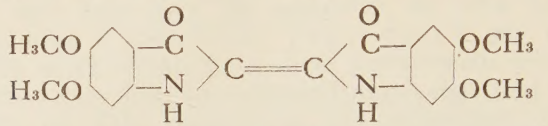


VI.

Bei einem Versuch, das Bromatom durch Behandeln mit kaltem methylalkoholischen Ammoniak gegen eine Aminogruppe auszutauschen, trat Ringschluß unter Bildung des

[8]) Bamberger u. Elger, B. *36*, 1613 [1903].
[9]) Adams u. Shriner, Am. Soc., *44*, I. 1402 [1922].

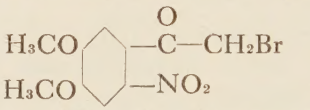
5,6-Dimethoxyindoxyls ein, das sich sofort in der Lösung durch den Luftsauerstoff zum 5,6,5',6'-Tetramethoxyindigo



VII.

oxydiert. Der Indoxylringschluß war bisher nur unter dem Einfluß von konzentrierten Säuren bekannt[10]), ein solcher Reaktionsverlauf war also nicht zu erwarten. Damit erwies sich von den beiden oben erwähnten Wegen der erste als nicht gangbar, es mußte daher der zweite beschritten werden, bei dem man die Nitrogruppe vorerst intakt ließ und zunächst die basische Gruppe in die Seitenkette einführte.

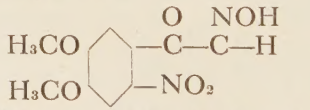
Der Nitrokörper (II) ist in der Seitenkette leicht zum ω-Brom-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenon



VIII.

zu bromieren. Aber der Austausch des Broms gegen die Aminogruppe stößt auf neue Schwierigkeiten; denn wie bereits Wolf u. a.[11]) gezeigt haben, sind α-Aminoketone in alkalischer Lösung unbeständig und reagieren unter Verknüpfung je zweier Moleküle zu Kondensationsprodukten, die gar nicht oder nur schwierig in die Amine zurückverwandelt werden können.

In Voraussicht dieser Schwierigkeiten wurde versucht, den Stickstoff durch Darstellen des 3,4-Dimethoxy-6-nitro-isonitrosoacetophenons



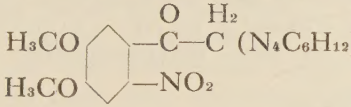
IX.

direkt einzuführen, die Ausbeuten sind aber so schlecht, daß sie für ein präparatives Arbeiten nicht in Frage kommen.

Wir griffen daher zu dem von Mannich und Hahn[12])

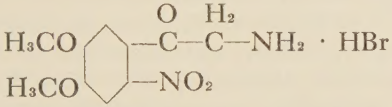
[10]) J. Martinet, Matières colorantes, L'indigo et ses dérivés, Paris 1926. 410 ff., dort auch umfangreiche Literatur.
[11]) Wolf, B. *20*, 425 [1887].
[12]) Mannich u. Hahn, B. *44*, 1542 [1911].

angegebenen Verfahren, in α-Halogenketonen mit Hilfe von Hexamethylentetramin das Halogen gegen die Aminogruppe auszutauschen. Hierbei entstehen zunächst salzartige Additionsprodukte, welche bei der hydrolytischen Spaltung Salze von α-Aminoketonen liefern. Die Addition verlief auch in dem vorliegenden Fall glatt und mit guten Ausbeuten. Hingegen bereitete die Spaltung des Kondensationsproduktes



X.

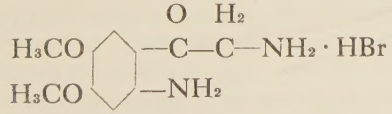
gewisse Schwierigkeiten. Eine Hydrolyse mit der von Mannich und Hahn verwendeten Mischung von Halogenwasserstoffsäure und Alkohol ist zwar möglich, jedoch hat sich ein kürzeres, wenn auch nicht einfach zu handhabendes Verfahren auffinden lassen. Es gelingt, durch ganz kurze Behandlung mit wässeriger Bromwasserstoffsäure die Hydrolyse auszuführen, wobei das Ammoniumbromid in Lösung bleibt, während das ω-Amino-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenon-hydrobromid,



XI.

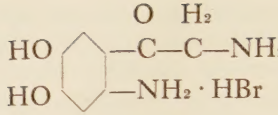
das in Bromwasserstoffsäure unlöslich ist, ausfällt. Bei richtiger Ausführung stört der auftretende Formaldehyd kaum.

Die Reduktion der Nitrogruppe in dem Aminoketon (XI) läßt sich leicht und annähernd quantitativ mit Platinoxyd und Wasserstoff ausführen. Auch die Spaltung der beiden Methoxylgruppen in dem Aminoketon (XII) bietet keine beson-



XII

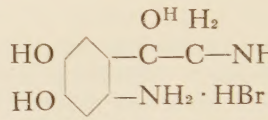
deren Schwierigkeiten. Sie gelingt zum Beispiel gut durch längeres Erhitzen mit starker wässeriger Bromwasserstoffsäure. Das dabei erhaltene Diaminoketon reagiert wegen der



XIII.

beiden orthoständigen phenolischen Hydroxylgruppen mit Eisenchlorid unter Grünfärbung.

Das bromwasserstoffsaure Salz der Ketobase (XIII) läßt sich, wenn es vollkommen rein ist, durch Platinoxyd und Wasserstoff zu dem entsprechenden Alkohol



XIV

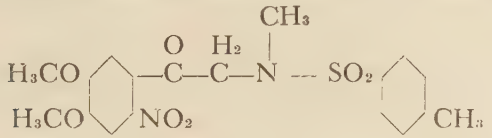
reduzieren. Die Abscheidung der freien Base durch Ammoniak gelingt nur unbefriedigend. Denn die ausfallende Base ist derart empfindlich, daß sie sich sofort braunschwarz färbt und zersetzt. Die Empfindlichkeit gegen Luft darf nicht überraschen, da man von vornherein annehmen konnte, daß die kernständige Aminogruppe die bekannte Zersetzlichkeit der Adrenalinkörper noch erhöhen würde.

Die Synthese von Substanzen, die in der Seitenkette eine Methylaminogruppe besaßen, hat nicht bis zu Ende durchgeführt werden können, obgleich gerade diese Körper wegen ihrer nahen Verwandtschaft zum Adrenalin von besonderem Interesse gewesen wäre.

Eine direkte Behandlung des Bromnitrokörpers (VIII) mit Methylamin führt in sehr geringen Ausbeuten zu einem Körper, der erheblich mehr Stickstoff enthält, als das erwartete ω-Methylamino-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenon. Es mußte auch hier ein Umweg eingeschlagen werden. Das Verfahren von Legerlotz[13]), bei dem ein entsprechendes Bromketon mit dem Kaliumsalz des p-Toluolsulfosäuremethylamids unter Austritt von Kaliumbromid umgesetzt wird, erschien am aussichtsreichsten. Die Ansätze verharzten aber stets, wenn nach den Angaben der Patentschrift verfahren wurde, wofür die stark alkalische Reaktion des Kaliumsalzes verantwortlich sein dürfte. Erst durch Zusatz von geringen

[13]) Legerlotz, Poln. Pat. 9163, Aust. Pat. 17036/1928 (C. *1930* I, 586).

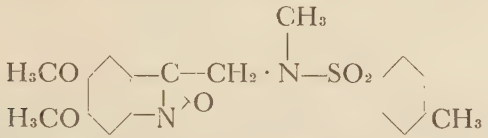
Mengen freien Amids gelang es, das p-Toluolsulfoderivat des ω-Methylamino-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophennons in



XV.

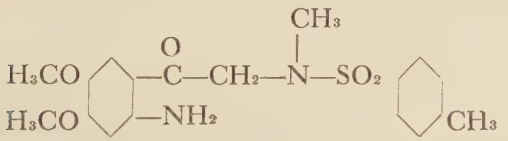
Ausbeuten bis zu 47% zu erhalten.

Eine direkte Hydrierung des Amids (XV) ist des erforderlichen Reinheitsgrades wegen nicht ratsam, denn es gelang erst nach sehr häufigem Umkristallisieren, die Substanz von anhaftenden schwefelhaltigen Katalysatorgiften zu befreien und somit hydrierfähig zu machen. Es empfiehlt sich vielmehr, einen Umweg über das p-Toluolsulfoderivat des 3,4-Dimethoxy-C-(methylamino-methyl)-anthranils zu



XVI.

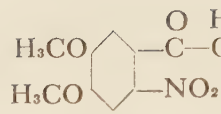
nehmen. Bei seiner Darstellung, die analog der des 3,4-Methoxy-C-methylanthranils (III) mit Zinnchlorür durchgeführt wurde, gehen die störenden Substanzen verloren. Es ist dann ein leichtes, das p-Toluolsulfoderivat des ω-Methylamino-3,4-dimethoxy-6-amino-acetophenons durch Hydrierung



XVII.

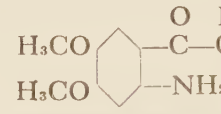
zu erhalten, wobei die Ausbeuten annähernd quantitativ sind. Es wurde nun durch Behandlung mit Säure und Laugen unter den verschiedensten Bedingungen versucht, das Amid zu spalten. Es war aber nicht möglich, aus den jedesmal anfallenden Harzen Kristalle zu isolieren.

Die Einführung einer Dimethylaminogruppe in die Seitenkette gestaltete sich insofern einfach, als sich ein direkter Austausch des Halogenatoms in dem Bromkörper (VIII) gegen Dimethylamin vollziehen ließ. Das ω-Dimethylamino-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenon-hydrobromid ist so rein,



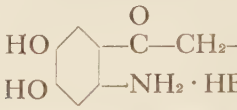
XVIII.

daß es sich ohne weiteres zum ω-Dimethylamino-3,4-dimethoxy-6-amino-acetophenon-hydrobromid (XIX) hydrieren ließ.



XIX

Die Verseifung der Methoxylgruppen geht hier wieder glatt vor sich. Als Spaltprodukt erhält man ein gut kristallisierendes, mit Eisenchlorid unter Grünfärbung reagierendes bromwasserstoffsaures Salz der Phenolbase:



XX.

Bei der Hydrierung nahm die Substanz zwar Wasserstoff auf, aber es gelang nicht, aus der aufs vorsichtigste behandelten Lösung Kristalle zu gewinnen. Es hinterblieb vielmehr eine leicht braungefärbte zerreibliche Masse, die zwar die gleichen chemischen Eigenschaften besaß, wie das Reduktionsprodukt des Phenolketons (XIII), aber keinerlei Neigung zur Kristallisation zeigte.

Die Ergebnisse einer pharmokologischen Prüfung an der Maus sind in untenstehender Tabelle zusammengefaßt. Es wurden Versuche angestellt mit: ω-Amino-3,4-dioxy-6-amino-

Präparat	XIII	XX	Adn
pressorische Dosis	2 mg|kg (Maus)	20 mg|kg (Maus)	0,0005 – 0,005 mg|kg (Hund)
Erfolg	geringe Drucksteigerung von kurzer Dauer	keine merkliche Drucks eigerung	Schwellenwert,— [14]) 40 mm Drucksteigerung
letale Dosis	600 mg|kg (Maus)	> 500 mg|kg (Maus)	4—8 mg|kg [15]) (weisse Maus)

[14]) Trendelenburg, Ergebn. d. Physiol., *21*, 2, [501].

[15]) Abderhalden, Sonderdruck, Zusammenstellung der toxischen und letalen Dosen.

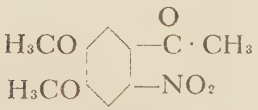
acetophenon-dihydrobromid (XIII) und ω-Dimethylamino-3,4-dioxy-amino-acetophenon-dihydrobromid (XX). Zum Vergleich sind die für Adrenalin geltenden Zahlen eingesetzt.

Eine Wirkung der Präparate (XIII), (XX) auf den ausgeschnittenen Darm und das überlebende Froscherz war nicht festzustellen.

Die zur Seitenketten orthoständige Aminogruppe bedingt somit eine starke Abnahme der toxischen Eigenschaften, zugleich aber auch eine Vernichtung der therapeutisch wertvollen Wirkung.

PRAKTISCHER TEIL.

o-Nitroacetoveratron.



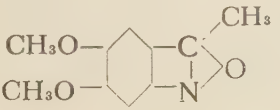
Die von Lawson, Perkin, Robinson[7]) gegebene Vorschrift wurde wie folgt modifiziert:

In 250 cc Salpetersäure (D. = 1,42) trägt man unter Eiskühlung langsam 50 g geschmolzenes Acetoveratron ein. Bei guter Kühlung tritt hierbei kaum eine Entwicklung von nitrosen Gasen auf. Man läßt nach der Zugabe noch 15 Minuten stehen und gießt dann den Ansatz in ½ l Wasser.

Der ausgefällte Körper wird abfiltriert und mit Wasser gut gewaschen. Es empfiehlt sich, von einem möglichst reinen Acetoveratron auszugehen, da dann das Nitroacetoveratron selbst schon nahezu rein ausfällt. Geringe Verfärbungen des Ausgangsmaterials verursachen eine erhebliche Verminderung des Reinheitsgrades und damit der Ausbeute.

Das Nitroacetoveratron wird aus wenig Eisessig umkristallisiert und ergibt 51 g grobe Kristalle, die bei 133° schmelzen.

4,5-Dimethoxy-C-methylanthranil.



In einem 2-Liter-Kolben werden 100 g kristallisiertes Zinnchlorür in 350 cc 36%iger Salzsäure aufgelöst, und 50 g feingepulvertes o-Nitroacetoveratron eingetragen.

Das Gemisch erwärmt sich, wobei der Nitrokörper vollständig in Lösung geht. In kurzer Zeit scheiden sich weiße Kristalle der Doppelverbindung ab. Zur Vollendung der Kristallisation wird der Kolben noch eine Stunde in Eis gekühlt. Die Kristalle werden abgesaugt und in warmem Wasser gelöst. Man filtriert und versetzt unter Eiskühlung mit einem Ueberschuß an 50%iger Kalilauge. Das anfängliche ausgeschiedene Zinnhydoxyd geht dabei wieder in Lösung, während das Anthranilderivat in amorphen Flocken ausfällt. Sie werden nach längerem Stehen kristallin.

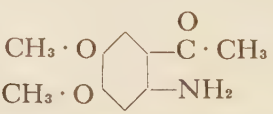
Nach dem Umlösen aus Methanol erhält man 19 g 4,5-Dimethoxy-C-methylanthranil, das bei 130° schmilzt.

0,1398 g Sbst.: 0,3194 g CO_2; 0,0700 g H_2O.
0,1205 g Sbst.: 0,2751 g CO_2; 0,0636 g H_2O.
$C_{10}H_{11}O_3N$. Ber.: C 62,14; H 5,74; N 7,25.
Gef.: C 62,3 ; H 5,6 ; N 7,5 .
C 62,3 ; H 5,9.

Quantitative Nitrosierung: 100 g verbrauchen 508,6 cc 1n-Nitritlösung = 7,12% nitrosierbarer + diazotierbarer N. Die Nitritaufnahme erfolgt äußerst langsam und führt schließlich zu einer braunen Lösung, und zwar bei Gegenwart von Eisessig, ohne daß Abscheidung erfolgt.

Durch Kuppeln nach Diazotierung bezw. Nitrosierung sodaalkalisch auf R-Salzüberschuß und Rückkuppeln des Ueberschusses: 0,62—0,70% kuppelfähiger Stickstoff, d. h. nur etwa 9—10% des Nitritverbrauch-Stickstoffs.

3,4-Dimethoxy-6-amino-acetophenon.



60 g o-Nitroacetoveratron werden unter Erwärmung in 500 ccm Aceton, das über Kalk und Kaliumpermanganat destilliert wurde, gelöst und sofort mit 70 mg Platinoxyd[9]) als Katalysator hydriert. Die Reaktionswärme genügt, um die Temperatur auf der erforderlichen Höhe zu halten. Die

Wasserstoffaufnahme beträgt drei Mol in drei Stunden. Nach Beendigung der Reduktion wird vom Katalysator abfiltriert, 40 ccm Wasser hinzugefügt und das Aceton mit dem Ventilator abgeblasen oder im Vakuum abdestilliert. Dabei kristallisiert das Amin in großen Kristallen aus, während die Schmieren im Wasser gelöst bleiben.

Der Körper läßt sich aus heißem Wasser umkristallisieren und schmilzt dann bei 107°. Es lassen sich so aus 50 g Rohprodukt 45 g rein gewinnen.

Das 3,4-Dimethoxy-6-amino-acetophenon läßt sich auch aus dem oben beschriebenen Anthranil durch Hydrierung darstellen.

0,1586 g Sbst.: 0,3568 mg CO_2; 0,0968 g H_2O.
$C_{10}H_{13}O_3N$. Ber.: C 61,55; H 6,67.
Gef.: C 61,4 ; H 6,8 .

Salzsaures Salz: Das salzsaure Salz wird durch Kochen des reinen Amins mit 38%iger Salzsäure dargestellt. Es bildet, einmal mit Alkohol umkristallisiert, weiße Fasern, die unter Zersetzung gegen 202° schmelzen.

Sulfat: Das Sulfat, auf dem gleichen Wege dargestellt, schmilzt, einmal aus Alkohol umkristallisiert, bei 200°.

p-Nitrophenylhydrazon: 0,5 g Amin und 0,5 g p-Nitrophenylhydrazin werden in 6 ccm Essigsäure gelöst und 5 Minuten lang gekocht. Der Ansatz wird dann in 30 ccm Wasser gegossen, wodurch das Hydrazon gefällt wird. Es wird aus Alkohol umkristallisiert und bildet dann rote Nadeln vom Schmelzpunkt 192°.

$C_{16}H_{18}O_4N_4$. Ber.: C 58,19; H 5,45; N 16,97.
Gef.: C 58,2 ; H 5,6 ; N 17,2 .

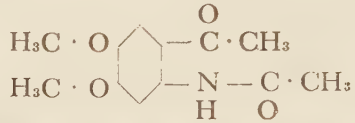
Nachweis der primären Aminogruppe:

a) Azofarbstoffreaktion: 0,5 g Amin werden mit 0,17 g Natriumnitrit diazotiert und mit 0,35 g β-Naphtol in alkalischer Lösung gekuppelt. Es entsteht ein braunroter Farbstoff, der sich mit Kochsalz aussalzen läßt.

b) Quantitative Nitrosierung: 100 g verbrauchen 505 ccm 1n-Nitritlösung = 7,07% nitrosierbarer + diazotierbarer N. Die Nitritaufnahme erfolgt glatt, rasch und sicher und führt zu einer hellgelben klaren Lösung.

Durch Kuppeln nach Diazotierung bezw. Nitrosierung sodaalkalisch auf R-Salz Ueberschuß und Rückkuppeln des Ueberschusses: 3,5—3,2% kuppelfähiger Stickstoff, d. h. 46—50%, also etwa die Hälfte des Nitritverbrauchsstickstoffs.

3,4-Dimethoxy-6-acetamino-acetophenon.



10 g 3,4-Dimethoxy-6-amino-acetophenon werden unter Erwärmen in 15 ccm Essigsäureanhydrid gelöst und 5 Minuten lang gekocht. Beim Abkühlen scheidet sich bereits ein Teil der weißen Acetylverbindung ab. Aus der Mutterlauge kann durch Ausfällen mit Natronlauge noch weniger reines Produkt ausgeschieden werden.

Die Acetylverbindung wird aus viel Wasser umkristallisiert und schmilzt bei 127,5°. Die Ausbeute beträgt 9 g.

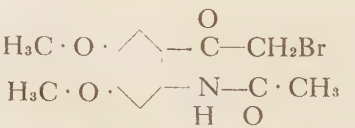
$C_{12}H_{15}O_4N$. Ber.: C 60,77; H 6,33; N 5,91.
Gef.: C 61,0 ; H 6,4 ; N 6,1 .

p-Nitrophenylhydrazon: 0,7 g 3,4-Dimethoxy-6-acetamino-acetophenon und 0,5 g p-Nitrophenylhydrazin werden in 5 ccm Essigsäure gelöst und 5 Minuten lang gekocht. Der Ansatz wird nach dem Erkalten in 30 ccm Wasser gegossen und das Rohprodukt abfiltriert.

Die Substanz bildet, aus Alkohol umkristallisiert, gelbe feine Nadeln vom Schmelzpunkt 172°.

$C_{18}H_{20}O_5N_4$. Ber.: C 58,08; H 5,38; N 15,05.
Gef.: C 57,8 ; H 5,7 ; N 14,8 .

ω-Brom-3,4-dimethoxy-6-acetamino-acetophenon.



9,6 g 3,4-Dimethoxy-6-acetamino-acetophenon werden unter Erwärmung in 15 ccm Eisessig gelöst, und 2 ccm Brom, die mit 5 ccm Eisessig verdünnt waren, hinzugefügt. Der An-

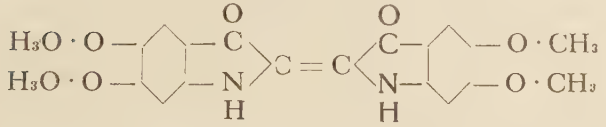
satz wird ½ Stunde lang auf 80° erwärmt und dann in 150 ccm Wasser gegossen.

Das Produkt bildet nach dem Umkristallisieren aus Alkohol-Dioxan (1 : 1) weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 163°. Die Ausbeute beträgt 4,5 g.

0,1207 g Sbst.: 0,0697 g AgBr.

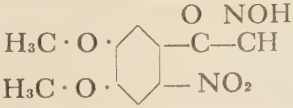
$C_{12}H_{14}O_4NBr$. Ber.: Br. 25,32.
Gef.: Br. 25,0 .

5, 6, 5', 6'-Tetramethoxy-indigo.



4,5 g ω-Brom-3,4-dimethoxy-6-acetamino-acetophenon werden in 150 cm Methanol unter Erwärmung gelöst, und 10 ccm einer 10%igen Natriummethylatlösung in Methanol hinzugefügt. Durch die Lösung wird unter Kühlung zwei Stunden lang Luft gesaugt, und dann der ausgefallene Körper abfiltriert. Es hinterbleiben 1,2 g einer graugrünen Substanz, die im Vakuum sublimiert wird. Der 5,6,5',6'-Tetramethoxy-indigo bildet ein graublaues feines Pulver, das sich in Uebereinstimmung mit den Angaben von Hayduk[15]) in Schwefelsäure mit rot-violetter Farbe löst. Er läßt sich mit Zink und Natronlauge zu einer gelben Lösung verküpen, die dann grünblau aufzieht.

3,4-Dimethoxy-6-nitro-isonitroso-acetophenon.



Zu einer Lösung von 2,2 g o-Nitroacetoveraton in 20 ccm trockenem Dioxan fügt man eine Lösung von 0,23 g Natrium in 5 ccm Alkohol hinzu. In das abgekühlte Gemisch trägt man sodann 1,7 g Amylnitrit ein und verschließt den Kolben sofort. Nach zweitägigem Stehen im Eisschrank wird das ausgeschiedene Natriumsalz des Isonitrosoketons abfiltriert,

[16]) Hayduck, B. 36, 2930 [1903].

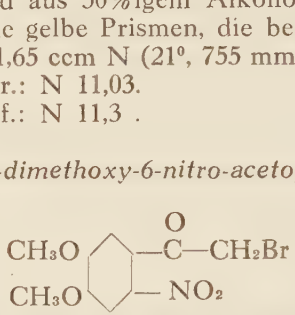
mit Aether gewaschen und in Wasser gelöst. Man filtriert, säuert mit Esigsäure an und filtriert die ausgeschiedene Nitrosoverbindung ab.

Der Körper wird aus 50%igem Alkohol umkristallisiert und bildet dann feine gelbe Prismen, die bei 178° schmelzen.

0,1198 g Sbst.: 11,65 ccm N (21°, 755 mm).

$C_{10}H_{10}O_6N_2$. Ber.: N 11,03.
Gef.: N 11,3 .

ω-Brom-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenon.



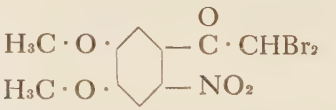
44 g o-Nitroacetoveratron werden unter Erwärmung in 100 cm Eisessig gelöst und 32 g Brom in 20 ccm Eisessig langsam zugetropft. Nach dem Erkalten filtriert man den ausgeschiedenen Bromkörper ab und wäscht ihn mit wenig Methanol.

Aus Dioxan umkristallisiert, bildet er kanariengelbe Kristalle, die bei 155° schmelzen, die Ausbeute beträgt 45 g.

0,1096 Sbst.: 3,65 ccm $\frac{AgNO_3}{10}$ (nach Busch-Rosenmund).

$C_{10}H_{10}O_5NBr$. Ber.: Br 26,40.
Gef.: Br 26,6 .

ω-Dibrom-3,4-dimethoxy-6-nitro-aceto-phenon.

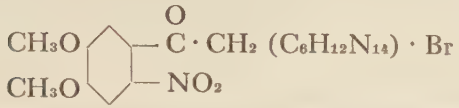


4,4 g o-Nitroacetoveratron werden in 10 ccm Eisessig unter Erwärmen gelöst und 6,4 g Brom in 5 ccm Eisessig eingetropft. Beim Erkalten kristallisieren 6,1 g eines bernsteingelben Körpers aus, der aus Methanol umkristallisiert, bei 150,5° schmilzt.

0,1368 g Sbst.: 0,1320 g AgBr.

$C_{10}H_9O_5NBr_2$. Ber.: Br 40,83.
Gef.: Br 40,9 .

Kondensationsprodukt
aus ω-Brom-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenon
und Hexamethylentetramin.



14 g Hexamethylentetramin werden in 300 ccm trocknem Chloroform gelöst und 30 g ω-Brom-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenon langsam unter Umschütteln eingetragen. Die beiden Ausgangskörper müssen in fein gepulvertem und absolut trocknem Zustand zur Reaktion gelangen. Insbesondere muß darauf geachtet werden, daß der Bromkörper von der Darstellung her frei von Säuren ist.

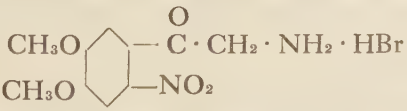
Nach 36 stündigem Stehen wird das gebildete Kondensationsprodukt abfiltriert. Die Ausbeute beträgt 35 g weißes faseriges Produkt, das mit Aether gewaschen wird.

Der Körper läßt sich nicht umkristallisieren und zersetzt sich gegen 168°.

0,1772 g Sbst.: 4,03 ccm $\frac{AgNO_3}{10}$

$C_{16}H_{22}O_5N_5Br$. Ber.: Br 17,90.
Gef.: Br 18,6 .

ω-Amino-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenon-hydrobromid.



Das vorstehend beschriebene Kondensationsprodukt läßt sich mit guten Ausbeuten nur in den hier angegebenen Mengen verarbeiten. Es muß auch sonst genau nach der Vorschrift verfahren werden.

5 g fein gepulvertes Kondensationsprodukt werden in einem 100 ccm Erlenmeyer mit einer Mischung von 4 ccm 48%iger Bromwasserstoffsäure, 4 ccm Aethanol und 12 ccm Wasser übergossen. Mit eingestelltem Thermometer wird dann auf 75° erwärmt, was ungefähr 1½—2 Minuten beansprucht. Die Flamme wird dann sofort entfernt und gewartet, bis sich bei dieser Temperatur alles gelöst hat, was ungefähr die gleiche Zeit dauert. Danach wird sofort mit Eis gekühlt

und durch Reiben möglichst bald eine Kristallisation herbeigeführt. Die Ausbeute beträgt 2,1 g silbern glänzende rötliche Plättchen.

Sie werden aus einer Mischung von 1 Vol. 2 n-Bromwasserstoffsäure und 2 Vol. Alkohol umkristallisiert und schmelzen dann bei 221°. Die Substanz bildet ockerbraune Nädelchen.

Bei einem Versuch, die Base mit Ammoniak aus verdünnter Lösung in Freiheit zu setzen, erhält man amorphe Flocken, die schnell verharzen.

0,1453 g Sbst.: 0,0846 g AgBr.

$C_{10}H_{13}O_5N_2Br$. Ber.: Br 24,92.
Gef.: Br 24,8 .

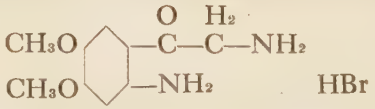
N-Acetylverbindung: 1,5 g ω-Amino-3,4-dimethoxy-6-nitroacetophenon-hydrobromid und 0,5 g wasserfreies Natriumacetat werden mit 3 ccm Essigsäureanhydrid übergossen. Das Gemisch erwärmt sich dabei. Es wird dann noch einmal aufgekocht und mit Eis gekühlt. Die ausgeschiedenen Nadeln werden abfiltriert und mit 5 ccm Wasser gewaschen.

Der Körper wird aus verdünntem Alkohol umkristallisiert und schmilzt dann bei 194,5°.

0,1310 g Sbst.: 11,30 ccm N (22°, 759 mm).

$C_{12}H_{14}O_6N_2$. Ber.: N 9,93.
Gef.: N 10,0 .

ω-Amino-3,4-dimethoxy-6-amino-acetophenon-hydrobromid.



12 g ω-Amino-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenon-hydrobromid werden in 120 ccm Wasser gelöst und mit 100 g Platinoxyd hydriert. Die Aufnahme beträgt drei Mol in drei Stunden. Die Lösung wird vom Katalysator abfiltriert und im Vakuum eingedampft. Es hinterbleibt ein brauner Rückstand, der aus Alkohol mit Tierkohle umkristallisiert wird.

Es gelingt erst nach mehrmaligem Umkristallisieren kleinerer Mengen ein hellgelbes Produkt zu erhalten.

Für die Weiterverarbeitung ist der einmal umkristallisierte Körper rein genug. Der Schmelzpunkt bleibt konstant bei 187°.

Die freie Base läßt sich aus der wässerigen Lösung mit Ammoniak ausfällen, sie ist temperaturempfindlich und verträgt daher kein Umkristallisieren.

0,1920 g Sbst.: 0,1228 mg AgBr.

$C_{10}H_{15}O_3N_2Br$. Ber.: Br 27,49.

Gef.: Br 27,3 .

Dibromid: 2 g ω-Amino-3,4-dimethoxy-6-amino-acetophenon-hydrobromid werden mit 10 ccm 25%iger Bromwasserstoffsäure übergossen und mit Tierkohle gekocht. Nach dem Abkühlen scheiden sich 1,3 g weiße Kristalle ab, die bei 243° schmelzen.

0,1922 g Sbst.: 10,37 ccm $\frac{AgNO_3}{10}$

$C_{10}H_{16}O_3N_2Br_2$. Ber.: Br 43,05.

Gef.: Br 43,1 .

N,N'-Bisacetylverbindung: 0,6 g ω-Amino-3,4-dimethoxy-6-amino-acetophenon-hydrobromid werden in 10 ccm Wasser gelöst, und die freie Base mit Ammoniak gefällt. Der weißblaue Niederschlag wird im Exsiccator getrocknet.

Die Base wird sodann mit 0,3 ccm Essigsäurehydrid 5 Minuten lang erwärmt, die Lösung abgekühlt und der ausgeschiedene Körper abfiltriert.

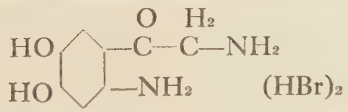
Er wird mit Wasser gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Er bildet weiße Nadeln, die bei 211° schmelzen.

0,1842 g Sbst.: 14,8 ccm N (16°, 758 mm).

$C_{14}H_{18}O_5N_2$. Ber.: N 9,57.

Gef.: N 9,5 .

ω-Amino-3,4-dioxy-6-amino-acetophenon-dihydrobromid.



13 g ω-Amino-3,4-dimethoxy-6-amino-acetophenon-hydrobromid werden mit 80 ccm 48%iger Bromwasserstoffsäure 10 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten werden die ausgeschiedenen Kristalle unter Tierkohlezusatz aus verdünnter Bromwasserstoffsäure umkristallisiert.

Durch Einengen der Mutterlaugen läßt sich die Ausbeute beinahe quantitativ gestalten.

Der Körper bildet grobe Kristalle, die kaum rein weiß zu erhalten sind, sie sehen vielmehr meist etwas grünlich aus, Sie sind bis 280° noch nicht geschmolzen.

Das Salz ist sehr gut löslich in Wasser, Alkoholen, Aceton und Dioxan. Die wässerige Lösung besitzt ein P_h von 3—4. Sie zeigt mit Eisenchlorid eine grüne Brenzkatechinreaktion.

Die Base läßt sich mit Ammoniak frei machen. Sie läßt sich aus den üblichen Lösungsmitteln nicht umkristallisieren, löst sich aber spielend in Säure und Natronlauge.

4,200 mg Sbst.: 4,280 mg CO_2; 1,47 mg H_2O.

$C_8H_{12}O_3N_2Br_2$. Ber.: C 27,90; H 3,59.
Gef.: C 27,8 ; H 3,9 .

Pikrat: 0,3 g ω-Amino-3,4-dimethoxy-6-amino-acetophenon-dihydrobromid und 0,5 g Pikrinsäure werden in 25 ccm Wasser erwärmt. Nach dem Abkühlen scheiden sich dunkelgelbe Kristalle ab, die aus Wasser umkristallisiert werden. Sie schmelzen bei 192°.

O,N,N'-Triacetylverbindung: 0,3 g ω-Amino-3,4-dimethoxy-6-amino-acetophenon-dihydrobromid werden mit 1 ccm Pyridin übergossen und 1 ccm Essigsäureanhydrid hinzugefügt. Die Mischung erwärmt sich und bromwasserstoffsaures Pyridin fällt aus. Die Mischung wird hierauf bis zur Lösung kurz erwärmt und dann abgekühlt. Nach dem Zusatz von 6 ccm Wasser läßt man die Lösung unter gelegentlichen Reiben kristallieren.

Der entstehende Körper wird aus sehr viel Wasser umkristallisiert und schmilzt unter Zersetzung gegen 263°. Er löst sich in Alkalien mit gelber Farbe, gibt dagegen mit verdünnter Eisenchloridlösung keine Farbreaktion.

4,762 mg Sbst.: 9,465 mg CO_2; 2,240 mg H_2O.
3,597 mg Sbst.: 0,292 ccm N (23°, 750 mm).

$C_{14}H_{16}O_6N_2$. Ber.: C 54,54; H 5,20; N 9,09.
Gef.: C 54,2 ; H 5,3 ; N 9,2 .

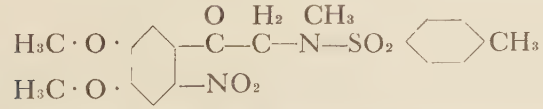
Aminomethyl-[3,4-dioxy-6-aminophenyl]-carbinol-dihydrobromidhydrat.

3 g ω-Amino-3,4-dioxy-6-amino-acetophenon-dihydrobromid werden in 75 ccm Wasser gelöst und mit 0,3 g Platinoxyd bei 2 atü zehn Stunden mit Wasserstoff geschüttelt. Hierbei nimmt die Lösung eine dunklere Färbung an. Es wird vom Platin abfiltriert und das Filtrat bei 20° im CO_2-Strom im Vakuum eingedunstet. Das entstandene Harz wird mehrere Tage im Exsikkator gehalten und dann einige Stunden der Luft ausgesetzt. Einfallende Keime bringen die Substanz zum kristallisieren. Sie wird aus wenig konzentrierter Bromwasserstoffsäure umgelöst und schmilzt dann unter Zersetzung bei 132°.

Eine wässerige Lösung spaltet beim Versetzen mit Natronlauge Ammoniak ab, eine sehr verdünnte Lösung gibt mit 1%iger Eisenchloridlösung eine karminrote Färbung, mit Mercuriacetatlösung eine Rotfärbung. Mit Ammoniak lassen sich nur bald verharzende Flocken ausfallen. Die Substanz zersetzt sich im Laufe der Zeit unter Braunfärbung.

4,827 mg Sbst.: 4,620 mg CO_2; 1,860 mg H_2O.
3,348 mg Sbst.: 1,496 mg Br.
$C_8H_{14}O_3N_2Br_2H_2O$. Ber.: C 26,37; H 4,43; Br 43,90.
Gef.: C 26,1 ; H 4,4 ; Br 44,8 .

p-Toluolsulfoderivat des ω-Methylamino-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenons.

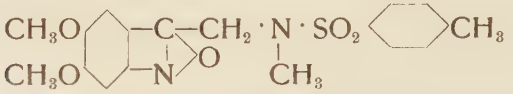


50 g feingemahlenes ω-Brom-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenon und 5 g p-Toluolsulfosäuremethylamid werden in 1 l trocknem Aceton suspendiert und 38 g Kaliumsalz des p-Toluolsulfosäuremethylamids in feingepulvertem Zustand hinzugefügt. Das ganze wird auf der Maschine 4 Stunden geschüttelt. Das ausgeschiedene Kondensationsprodukt wird abfiltriert und mehrere Male mit Wasser gewaschen.

Der Körper, aus einem Gemisch von Aethanol und Dioxan (3 : 2) umkristallisiert, schmilzt bei 239°, die Ausbeute beträgt 30 g.

0,1444 g Sbst.: 8,5 ccm N (17°, 772 mm).
0,4213 g Sbst.: 0,2328 g $BaSO_4$.
$C_{18}H_{20}O_7N_2S$. Ber.: N 6,86; S 7,84.
Gef.: N 7,0 ; S 7,6 .

p-Toluolsulfoderivat des 3,4-Dimethoxy-C-(methylamino-methyl)-anthranils.



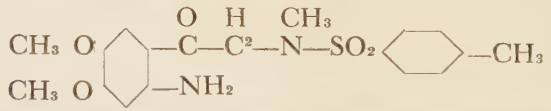
30 g kristallisiertes Zinnchlorür werden in 65 ccm Eisessig erwärmt, bis das Zinnchlorür eine feine pulvrige Struktur angenommen hat. Nach dem Abkühlen wird unter Kühlung bis zur Sättigung trockener Chlorwasserstoff eingeleitet.

In diese Lösung werden 13 g feingepulvertes p-Toluolsulfoderivat des ω-Methylamino-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenonos eingetragen. Die Lösung geht unter Erwärmung vor sich. Man läßt den Ansatz über Nacht stehen und gießt ihn am anderen Tag in 800 ccm Wasser. Hierdurch wird das Anthranilderivat gefällt.

Es wird einmal aus einem Gemisch von Dioxan und Methanol (1 : 1) umkristallisiert und schmilzt dann gegen 184° unter Zersetzung. Der Körper ist säureunlöslich.

4,772 mg Sbst.: 10,040 mg CO_2; 2,330 mg H_2O.
5,895 mg Sbst.: 0,379 ccm N_2 (22°, 760 mm).
$C_{18}H_{20}N_2O_5S$. Ber.: C 57,45; H 5,32; N 7,45.
Gef.: C 57,4 ; H 5,5 ; N 7,4 .

p-Toluolsulfoderivat des ω-Methylamino-3,4-dimethoxy-6-amino-acetophenons.



1. 200 mg reinstes p-Toluolsulfoderivat des ω-Methylamino-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenons (5 mal umkristallisiert) werden in 10 ccm reinstem Alkohol mit Platinoxyd hydriert. Es werden drei Mol. aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird die Lösung zum Eindunsten gestellt, und der zurückbleibende Kristallkuchen aus Methanol umkristallisiert. Er bildet hellgelbe Kristalle, die bei 166° schmelzen.

2. 200 mg p-Toluolsulfoderivat des 3,4-Dimethoxy-(methylaminomethyl)-anthranils werden in 30 ccm Methanol, dem 5 ccm Dioxan zugefügt sind, mit Platinoxyd als Katalysator hydriert. Die Wasserstoffaufnahme beträgt ein Mol.

Die Aufarbeitung erfolgt wie oben.

Das Amin löst sich in 25%iger Salzsäure zunächst auf, alsbald fällt das salzsaure Salz in feinen Würfeln aus. Es hydrolysiert beim Umkristallisieren aus Methanol, man erhält dabei das freie Amin zurück.

4,145 mg Sbst.: 8,72 mg CO_2; 2,31 mg H_2O.

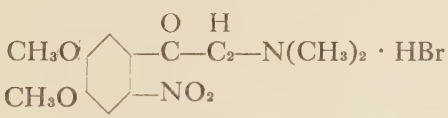
$C_{18}H_{22}N_2O_5S$: . Ber.: C 57,15; H 5,84 .
Gef.: C 57,4; H 6,2 .

N-Acetylderivat: 1 g p-Toluosulfoderivat des ω-Methylamino-3,4-dimethoxy-6-amino-acetophenons wird mit 1 ccm Essigsäureanhydrid bis zur Lösung erwärmt. Beim Erkalten kristallisiert das Acetylderivat aus. Es wird aus wässerigem Dioxan umkristallisiert und schmilzt bei 176°.

0,1104 g Sbst.: 6,6 ccm N (19°, 751 mm).

$C_{20}H_{24}O_6N_2S$. Ber.: N 6,67.
Gef.: N 6,9 .

ω-Dimethylamino-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenon-hydrobromid.



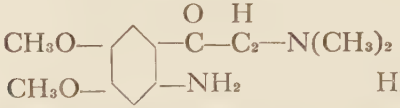
5 g Dimethylamin werden in 540 ccm trocknem Benzol gelöst und 17 g ω-Brom-3,4-dimethoxy-6-nitroacetophenon hinzugefügt. Nach 15 Minuten (wenn der Amingeruch verschwunden ist), wird von dem ausgeschiedenen Dimethylaminhydrobromid abfiltriert, und das Benzol mit 40 ccm 2n-Bromwasserstoffsäure geschüttelt, wobei sich 12 g hellgraue grobe Kristalle abscheiden, die sofort abfiltriert werden. Nach 16stündigem Stehen scheidet sich noch 3,5 g weniger reine Substanz ab.

Der Körper wird aus einer Mischung von Aethanol und 2-nBromwasserstoffsäure (4:3) umkristallisiert und bildet grobe, meist noch braun gefärbte Kristalle, die bei 197° schmelzen. In kleinen Proben gelingt es, den Körper nahezu weiß zu erhalten.

0,1420 g Sbst.: 9,35 ccm N (18°, 769 mm).

$C_{12}H_{17}O_5N_2Br$. Ber.: N 8,02.
Gef.: N 7,8 .

ω-Dimethylamino-3,4-dimethoxy-6-amino-acetophenon-hydrobromid.



Zur Hydrierung gelangt das rohe ω-Dimethylamino-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenon-hydrobromid, wie es aus dem Benzol ausfällt. Es wird nur zur Entfernung anhaftenden Benzols fein gepulvert und mit wenig Methanol gewaschen.

7,25 g werden in einer Mischung von 130 ccm Aceton und 20 ccm Wasser suspendiert und mit 70 mg Platinoxyd als Katalysator hydriert. Wenn die Wasserstoffaufnahme vorzeitig zum Stillstand kommen sollte, so wird sie durch Zugabe von etwas Katalysator und wenig Wasser wieder in Gang gebracht. Der Körper nimmt drei Mol Wasserstoff auf. Man filtriert vom Katalysator ab und läßt den Ansatz eindunsten.

Die zurückbleibenden Kristalle werden aus Wasser umkristallisiert und bilden grüngelbe feine Nädelchen vom Schmelzpunkt 192°.

Die freie Base ist aus verdünnter wässriger Lösung nicht fällbar.

0,1238 g Sbst.: 9,2 ccm N (19°, 776 mm).

$C_{12}H_{19}O_3N_2Br$. Ber.: N 8,78.

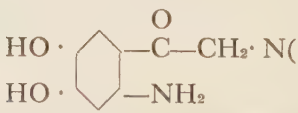
Gef.: N 8,9 .

N-Acetylderivat: 0,4 g ω-Dimethylamino-3,4-dimethoxy-6-amino-acetophenon-hydrobromid werden mit 1 ccm Essigsäureanhydrid 2 Minuten gekocht. Nach dem Abkühlen scheiden sich Kristalle ab, die aus Methanol umkristallisiert werden. Sie schmelzen unter Zersetzung gegen 218°.

$C_{14}H_{21}O_4N_2Br$. Ber.: C 46,53; H 5,81; N 7,75.

Gef.: C 46,7 ; H 5,7 ; N 7,5 .

ω-Dimethylamino-3,4-dioxy-6-amino-acetophenon-dihydrobromid.



5 g ω-Dimethylamino-3,4-dimethoxy-6-amino-acetophenon-hydrobromid werden mit 30 ccm 48%iger Bromwasserstoff-

säure 6 Stunden gekocht. Die Lösung wird mit Tierkohle entfärbt und durch eine Sinternutsche filtriert. Ueber Nacht fallen 4 g Kristalle aus, aus der Mutterlauge lassen sich durch Eindampfen noch weitere 1,4 g gewinnen.

Der Körper wird aus 48%iger Bromwasserstoffsäure, der etwas Methanol zugesetzt wird, umkristallisiert. Er bildet hellgelbe Kristalldrusen, die bei 249° unter Aufschäumen schmelzen. Er ist sehr gut in Wasser, Alkoholen, Aceton und Dioxan löslich. Das P_h der wässrigen Lösung beträgt 3—4. Sie gibt mit Eisenchloridlösung eine grüne Brenzkatechinreaktion.

Aus der wässerigen Lösung scheiden sich durch Alkalizusatz braune Flocken ab.

$C_{10}H_{16}O_3N_2Br_2$ · Ber.: C 32,26; H 4,30.
Gef.: C 32,4 ; H 4,6 .

Pikrat: 0,3 g Dihydrombromid, 0,5 g Pikrinsäure werden mit 30 ccm Wasser bis zur Lösung erwärmt. Bei dem Abkühlen scheiden sich gelbe Kristalle ab. Sie werden aus Wasser umkristallisiert und schmelzen dann bei 172°.

Reduktion des ω-Dimethylamino-3,4-dioxy-6-aminoacetophenon-dihydrobromids.

3 g ω-Dimethylamino-3,4-dioxy-6-amino-aceto-phenon-dihydrobromid werden in 75 ccm Wasser gelöst und mit 0,3 g Platinoxyd bei bei 2 atü zehn Stunden mit Wasserstoff geschüttelt. Die Lösung nimmt eine rotbraune Farbe an. Nachdem vom Platin abfiltriert ist, wird die Lösung bei 20° im CO_2 Strom unter vermindertem Druck eingedunstet. Der entstandene lackartige Körper ist sehr hygroskopisch und läßt sich auf keine Weise zum Kristallisieren zu bringen.

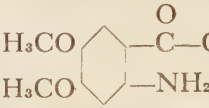
Eine wässerige Lösung zeigt ebenfalls die beim Aminomethyl-[3,4-dioxy-6-amino-phenyl]-carbinoldihydrobromidhydrat beschriebenen Eigenschaften.

Versuche zur Aldehydsynthese nach Stephen.

THEORETISCHER TEIL.

Von den Dioxoderivaten mit am Kern sitzender Karbonylgruppe des Benzols sind bis heute nur der Phtalaldehyd[1]), das p-Diacetylbenzol[2])[3]) und der p-Acetobenzaldehyd[4]) beschrieben worden. Aldehydketone der Ortho-Reihe fehlen. Es wäre nun interessant gewesen, Körper von Typus des o-Acetobenzaldehydes kennen zu lernen, da diese zu zahlreichen Umsetzungen fähig sein müßten.

Als Ausgangsmaterial zur Bereitung eines solchen sollte das 3,4-Dimethoxy-6-amino-acetophenon dienen, weil die Stel-



I.

lung der Substituenten eindeutig festgelegt war, und die Aminogruppe mannigfache Umwandlungen in der verlangten Richtung gestattete. Daß die Methoxylgruppen irgendwie störend in Erscheinung treten könnten, war nicht anzunehmen.

Ein Verfahren zur Darstellung von Aldehyden, das einer vielseitigen Anwendung fähig zu sein schien, ist von Stephen[5]) letzthin beschrieben worden. Hierbei wird in eine Suspension von wasserfreiem Zinnchlorür in absolutem Aether solange trockner Chlorwasserstoff eingeleitet, bis das Zinnchlorür eine syrupöse Konsistenz angenommen hat. In diese Lösung werden dann die entsprechenden Nitrile, in Aether oder Chloroform gelöst, eingetragen. Es bilden sich zunächst Aldimin-Stannichlorid Doppelsalze,

$$R.\,C\,N + Sn\,Cl_2 + 3\,HCl \longrightarrow (R.\,CH{:}\,NH \cdot HCl)\,(Sn\,Cl_4)$$

die mit Wasser in den Aldehyd und eine Zinnsalzlösung zersetzt werden.

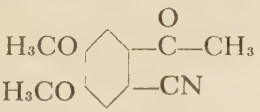
Die Methode ist von dem Autor auf zahlreiche Nitrile einfacher Art angewandt worden, sie diente auch Haringtон

---

[1]) Thiele u. Weitz, A. *377*, 1,8,22 [1910].
[2]) Bogert u. Nissen, Proc. Nat. Akad. Sc. *10*, 426 ff. [1924].
[3]) Pfeiffer, Kollbach u. Haak, A. *460*, 138 [1928].
[4]) Meyer u. Bernhauer, Monatsh. 53—54, 721 [1929].
[5]) Stephen, Journ. chem. Soc., *127*, 1874—77 [1925].

und Barger[6]) bei ihrer Thyroxinsynthese zur Darstellung des 3,5-Diiod-4-(4'-methoxyphenoxy)-benzaldehyds. Es lag nahe, ihre Anwendungsmöglichkeit auch in dem vorliegendem Fall zu untersuchen.

Die Darstellung des 3,4-Dimethoxy-6-acetylbenzonitrils

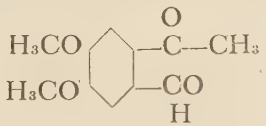


II.

nach Sandmeyer verlief ohne Schwierigkeiten. Die Reduktion wurde in einer Apparatur vollzogen, die es gestattete, mit dem Chlorwasserstoff unter Ausschluß jeglicher Feuchtigkeit und unter Vermeidung einer Belästigung durch das in großen Mengen entwickelte Gas umzugehen.

Es wurden zunächst einige Kontrollversuche mit Benzonitril durchgeführt, die ein einwandfreies Arbeiten der Reagenzien auswiesen.

Trotz zahlloser Ansätze unter Wechsel des Lösungsmittels, der Temperatur, der Konzentration und der Mengenverhältnisse gelang es in keinem Fall aus dem Nitril (II) den Aldehyd



III.

zu erhalten. Sobald die Reduktionslösung mit der Lösung des Nitrils (II) zusammenkam, fiel sofort ein Zinndoppelsalz aus, bei dessen Zerlegung mit Wasser regelmäßig wieder das Nitril (II) zu 50—60% zurückgewonnen werden konnte. Es handelt sich dabei somit im wesentlichen um eine Verbindung, die aus Zinnchlorür und unverändertem Nitril (II) besteht. Daß die Reduktion zum Aldimin ausbleibt, kann dadurch erklärt werden, daß das Nitril durch Bildung des schwerlöslichen Salzes zu rasch aus der Lösung entfernt wird.

Ob nun die Nitrilgruppe selbst, oder einer der anderen Substituenten für die Doppelsalzbildung verantwortlich ist, läßt sich ohne umfassende Reihenversuche nicht feststellen.

---

[6]) Harington u. Barger, Biochemical Journ. *21*, 178 [1927].

3,4-Dimethoxy-6-acetyl-benzonitril.

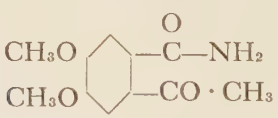
20 g o-Aminoacetoveratron werden in eine Mischung von 100 ccm Wasser und 18 ccm 38%iger Salzsäure eingetragen. Unter Eiskühlung gibt man langsam eine Lösung von 7,5 g Natriumnitrit in 150 ccm Wasser hinzu, bis ein Ueberschuß von salpetriger Säure gerade nachzuweisen ist. Man bereitet sich währenddessen aus 25 g Kupfersulfat und 35 g Cyankali eine Lösung von Kupfercyanür, die man bei etwa 60° hält.

Die diazotierte Lösung neutralisiert man mit verdünnter Natronlauge und gibt sie langsam zu der Kupfercyanürlösung hinzu. Nach der Zugabe wird der Kolben unter der Wasserleitung sofort abgekühlt, das rohe Nitril abfiltriert und mit Wasser gut gewaschen.

Der Rohkörper wird aus Alkohol unter Kohlezuastz umkristallisiert und ergibt 10,5 g hellgelbes Nitril, das bei 165° schmilzt.

0,1252 g Sbst.: 0,2951 g CO_2; 0,0628 g H_2O.
0,1253 g Sbst.: 7,7 ccm N (25°, 759 mm).
$C_{11}H_{11}O_3N$ · Ber.: C 64,39; H 5,37; N 6,83.
Gef.: C 64,3 ; H 5,6 ; N 7,0 .

3,4-Dimethoxy-6-acetyl-benzamid.

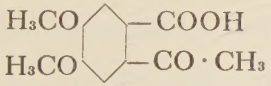


70 g Aminoacetoveratron werden wie oben zum Nitril angesetzt. Nur wird nach dem Zusammengeben der diazotierten und der Kupfersalzlösung noch zwei Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, wobei der Kolben häufig umzuschütteln ist.

Das braune Rohamid wird aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Es bildet weiße Prismen, die unter Aufschäumen bei 205° schmelzen. Ausbeute 35 g.

0,1230 g Sbst.: 0,2674 g CO_2; 0,0664 g H_2O.
$C_{11}H_{13}O_4N$ · Ber.: C 59,17; H 5,87.
Gef.: C 59,3 ; H 6,0 .

3,4-Dimethoxy-6-acetyl-benzoesäure.



12 g 3,4 Dimethoxy-6-acetyl-benzamid werden mit 3 g Natriumhydroxyd in 100 ccm Wasser eine Stunde lang gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit einer Mischung von 15 ccm 38%iger Salzsäure und 100 ccm Wasser angesäuert und mit Chloroform fünfmal ausgeschüttelt. Beim Eindunsten hinterbleiben 10 g weiße Kristalle, die sich aus Wasser umlösen lassen.

Der Körper bidet weiße sechskantige Plättchen, die bei 138° schmelzen.

0,0968 g Sbst.: 0,2084 g CO_2; 0,0476 g H_2O.
$C_{11}H_{12}O_5$ · Ber.: C 58,39; H 5,36.
Gef.: C 58,7 ; H 5,5 .

Methylester: 5g 3,4-Dimethoxy-6-acetyl-benzoesäure werden fein gepulvert und in 50 ccm Methanol suspendiert. Es wird dann unter Kühlung bis zur Sättigung trockene Salzsäure eingeleitet. Die Lösung läßt man langsam eindunsten, wobei sich im Laufe des Tages 4,5 g Kristalle abscheiden.

Der Körper wird aus absolutem Alkohol umkristallisiert und schmilzt bei 147°.

0,1151 g Sbst.: 0,2540 g CO_2; 0,0640 g H_2O.
$C_{12}H_{14}O_5$ · Ber.: C 60,50; H 5,88.
Gef.: C 60,2 ; H 6,2 .

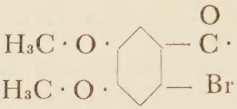
Aethylester: 5 g 3,4-Dimethoxy-6-acetyl-benzoesäure werden in 50 ccm abs. Alkohol, der 2 g trocknen Chlorwasserstoff enthält, kalt gelöst und 6 Stunden stehen gelassen. Darnach wird der Ansatz in 50 ccm Wasser gegossen und sechs mal mit je 10 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Das gesammelte Chloroform wird dann mit 10 ccm einer 10%igen Bikarbonatlösung geschüttelt und mit 5 ccm Wasser gewaschen. Beim Eindunsten des Chloroforms hinterbleiben nach zwei Tagen 4,5 g weiße Kristalle.

Sie lassen sich aus wenig (!) Methanol umkristallisieren und schmelzen dann bei 94°.

0,1142 g Sbst.: 0,2577 g CO_2; 0,0651 g H_2O.

$C_{13}H_{16}O_5$ · Ber.: C 61,90; H 6,35.
Gef.: C 61,6 ; H 6,4 .

3,4-Dimethoxy-6-bromacetophenon.



6 g 3,4-Dimethoxy-6-amino-acetophenon werden in 100 ccm Wasser suspendiert und mit 8,5 g Natriumbromid und 3 ccm Schwefelsäure versetzt. Die Lösung wird sodann mit einer Lösung von 2,1 g Natriumnitrit in 50 ccm Wasser diazotiert. Nach 15 minutenlangen Stehen wird mit 0,5 g Kupferbronze zersetzt und auf ungefähr 30° erwärmt. Die Flüssigkeit wird dann ausgeäthert, der Aether mit Natronlauge geschüttelt, gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet und abgedunstet.

Es hinterbleiben 5 g Kristalle, die aus Ligroin, dem einige Tropfen Aethanol zugesetzt waren, umkristallisiert werden, sie schmelzen dann bei 78°.

0,093 g Sbst.: 3,57 ccm $\frac{n}{10}$-$AgNO_3$ (n. Busch-Rosenmund).

$C_{10}H_{11}O_3Br$ · Ber.: Br 30,89.
Gef.: Br 30,7 .

Die vorliegende Arbeit wurde in dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin auf Anregung und unter Leitung von Herrn Professor Dr. C. Mannich ausgeführt.

Ich möchte auch an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer ergebensten Dank sagen für das wohlwollende Interesse, das er mir in liebenswürdiger Weise stets entgegenbrachte, für die stete Förderung meiner wissenschaftlichen Ausbildung, sowie für die Unterstützung, welche er mir bei der vorliegenden Arbeit hat zuteil werden lassen.

Lebenslauf.

Ich, Gerhard Berger, wurde am 7. 1. 1908 in Höchst a. M. als Sohn des Oberingenieurs W. Berger geboren. Ich besuchte das Humanistische Gymnasium zu Höchst a. M., das ich Ostern 1926 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Ich widmete mich dem Studium der Chemie und besuchte die Universitäten Freiburg 1926—27, München 1927—28, 1929—30, London 1928—29. Ich bestand beide Teile des Verbandsexamens in München (13. 7. 28; 7. 11. 30).

Seitdem war ich in Berlin mit der Bearbeitung meiner Dissertation beschäftigt, die ich Mitte des Sommersemesters 1932 zum Abschluß brachte.

Meine akademischen Lehrer waren die Herrn Professoren: in Freiburg i. B.: Hevesy, Loewy, Mie, Schwarz, Staudinger; in München: Fajans, F. G. Fischer, Frank, Goebel, Prandtl, E. Schmidt; Wieland, Wien; in London: Baker, Thorpe; in Berlin: Hess, Mannich, Mayer, Wehnelt.